

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/03970 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/70**, (74) Anwälte: **BOETERS, Hans** usw.; Boeters & Bauer, Berateranger 15, 81541 München (DE).
38/55
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/08071** (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
12. Juli 2001 (12.07.2001)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:
100 33 855.0 12. Juli 2000 (12.07.2000) **DE**
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **HEXAL AG** [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KLOKKERS, Karin** [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE). **KRAMER, Kai-Thomas** [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE). **FISCHER, Wilfried** [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE). **SENDL-LANG, Anna** [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).
- Veröffentlicht:**
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **MATRIX CONTROLLED TRANSDERMAL SYSTEM FOR STABLE DERIVATIVES OF ACE INHIBITORS**

(54) Bezeichnung: **MATRIXKONTROLLIERTES TRANSDERMALES SYSTEM FÜR STABILE DERIVATE DER ACE-HEM-MER**

(57) Abstract: The invention relates to a matrix controlled transdermal therapeutic system comprising, (i) a top layer which is impervious to active ingredients, (ii) a self adhesive matrix layer or several matrix layers, whereby at least the exposed matrix layer is self adhesive when the system is applied, or comprising one or several matrix layers whose surface faces away from the top layer and is provided for adhesion to the place of application, said surface being covered with an adhesive. The matrix layers contain at least one ACE inhibitor (angiotensin converting enzyme inhibitor). The metabolite thereof is a dicarboxylic acid selected from the following group: diesters, a di-salt which is obtainable with one or several bases and a mono-salt which is obtainable with one or several acids and (iii) a tear-off protective layer.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein matrixkontrolliertes transdermales therapeutisches System, umfassend (i) eine wirkstoffdurchlässige Deckschicht, (ii) eine selbstklebende Matrixschicht oder mehrere Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, oder eine oder mehrere Matrixschichten, deren von der Deckschicht abgewandte und zur Haftung am Applikationsort vorgesehene Fläche mit einem Haftkleber beschichtet ist, wobei die Matrixschichten mindestens einen ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer) enthält, deren Metabolit eine Dicarbonsäure ist und der aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Diester, mit Base(n) erhaltliches Di-salz und mit Säure(n) erhaltliches Mono-salz und (iii) eine abziehbare Schutzschicht.

WO 02/03970 A2

Matrixkontrolliertes transdermales System für stabile Derivate der ACE-Hemmer

Die Erfindung betrifft ein stabiles, wirkstoffhaltiges transdermales therapeutisches System zur Anwendung von stabilen Derivaten solcher ACE-Hemmern, deren Metaboliten eine Dicarbonsäure darstellen. Stabile Derivate dieser ACE-Hemmer werden durch Salzbildung oder Veresterung der Dicarbonsäuren erzielt.

5

Die Langzeittherapie der Hypertonie mit Angiotensin Converting Enzyme-Hemmern (ACE-Hemmer) nimmt einen immer breiteren Raum ein.

ACE-Hemmer sind bei guter Verträglichkeit für ihre zuverlässige Wirksamkeit bekannt. Bisher auf dem Markt erhältlich sind nur orale Darreichungsformen der ACE-Hemmer, wie Tabletten oder Kapseln. Der Nachteil oraler Darreichungsformen besteht darin, daß der Patient jeden Tag mindestens eine Tablette oder Kapsel schlucken muß und der Blut-Plasmaspiegel immer gewissen Schwankungen unterworfen ist. Ein gleichbleibender Plasmaspiegel ist mit oralen Darreichungsformen kaum zu gewährleisten.

15 Die transdermale Applikation dagegen bietet für ACE-Hemmer eine Reihe von Vorteilen:

die Haut ist unbegrenzt zugänglich,
es erfolgt kein Milieuwechsel wie bei der peroralen Applikation,
20 die Handhabung ist einfach und bequem,
es genügt normalerweise eine einmalige Gabe statt mehrfacher täglicher Gaben,

- die Patienten-Compliance ist wesentlich besser,
es ist eine kontinuierliche Langzeittherapie möglich,
die Freisetzung des Wirkstoffes erfolgt annähernd gemäß einer Kinetik 0-ter Ordnung,
eine Therapie kann schneller unterbrochen werden,
- 5 es wird ein konstanter Plasmaspiegel über längere Zeit sichergestellt,
ein anfangs zu hoher Plasmaspiegel, wie bei intravenöser Applikation wird vermieden
und
aufgrund der Umgehung der 1. Passage bedarf es teilweise einer niedrigeren Dosierung
als bei der oralen Gabe, wodurch eine geringere Nebenwirkungsrate auftritt und
- 10 die Gefahr von Über- oder Unterdosierung geringer ist.
Aus WO-A1-93/23019 ist bereits ein transdermales Reservoirsystem mit einem Gehalt
an einem ACE-Hemmer und
- a) einer undurchlässigen Abdeckschicht (Backing Layer)
15 b) einem schichtartigen Element mit Hohlraum,
c) einem die Wirkstoffabgabe steuernden Mittel (claim 1) und
d) einer abziehbaren Deckschicht (Release Liner) auf Papierbasis (Seite 12 Zeile 7/8)
bekannt.
- 20 Transdermale Systeme mit einem Gehalt an einem ACE-Hemmer werden ferner in
EP-A-0 439 430 (Reservoir-TTS) und EP-A-0 468 875 (Matrix-TTS) beschrieben, wo-
bei nach EP-A-0 468 875 Silikon-Elastomere als Matrixmaterial verwendet werden.
EP-A-452 837 beschreibt eine Matrix für Pflaster, das u.a. ACE-Hemmer als Wirkstoffe
enthält. Allerdings werden als mögliche ACE-Hemmer konkret Delaprilhydrochlorid,
25 Enalaprilmaleat, Captopril, Alacepril und (R)-3-[(S)-1-Carboxy-5-(4-piperidyl)-pen-
tyl]-amino-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-5-Essigsäure genannt.
WO 96/29999 beschreibt ein TTS mit einer Matrix auf Basis von Polyisobutylen oder
Butylkautschuk mit einem Gehalt an Trandolapril und/ oder Ramipril.
- 30 Es hat sich nun gezeigt, daß für ein Matrix-TTS von bestimmten unstabilisierten ACE-
Hemmern die Stabilität des Wirkstoffes im Pflaster den Anforderungen nicht genügt.

Die Zersetzung des ACE-Hemmers in der Matrix erfolgt in einem derart großen Ausmaß, daß schon nach kurzer Lagerzeit der Gehalt an den Zersetzungsprodukten so hoch ist, daß die Zulässigkeitsgrenze an Abbauprodukten weit überschritten wird. Auch kann mit unstabilisierten ACE-Hemmern keine ausreichende in-vitro-Permeation durch die
5 Haut erreicht werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung eines Matrix-TTS mit einem Gehalt an stabilem Derivat von ACE-Hemmern, dessen Stabilität bezüglich des Abbaus des Wirkstoff den gesetzlichen Anforderungen entspricht und dessen in-vitro-
10 Hautpermeation deutlich gesteigert ist. Der Wirkstoffgehalt soll über einen längeren Zeitraum stabil sein und praktisch keinen Zersetzungs Vorgängen unterworfen sein. Die Klebkraft des Matrix-Pflasters soll für eine Tragedauer von mind. 3 Tage ausreichend sein.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die Salze der aktiven Metaboliten (= Dicarbonsäure) von ACE-Hemmern, die durch Umsetzung der Dicarbonsäure mit starken Säuren (1:1) oder Basen (1:2) gebildet werden, einerseits weitgehend stabil gegen Zersetzung sind und andererseits hervorragende Hautpermeation aufweisen. Die Salze der aktiven Metaboliten können dabei in der Matrixschicht in-situ gebildet werden.
20

Eine Stabilisierung der ACE-Hemmer kann erstaunlicherweise auch durch eine zweifache Veresterung ihrer Metaboliten erreicht werden. Durch die damit verbundene Erhöhung der Lipophilie des ACE-Hemmers läßt sich eine ausgezeichnete Hautpermeation erzielen.

25 In manchen Fällen sind die stabilen Derivate der ACE-Hemmer derart hygroskopisch, daß sich das Pflaster schon nach kurzer Zeit von der Haut ablöst. Diese Schwierigkeit wurde gelöst, indem über das eigentliche Matrixpflaster, bestehend aus einer für den Wirkstoff undurchlässigen Deckschicht, einer wirkstoffhaltigen, selbstklebenden Matrix
30 und einer abziehbaren Schutzschicht, noch ein „Overtape“ aufgebracht wurde. Das

„Overtape“ kann das eigentliche Matrixpflaster an allen Seiten überragen. Unter „Overtape“ versteht man einen Verbund aus einer Deckschicht und einer Kleberschicht.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein matrixkontrolliertes
5 transdermales therapeutisches System mit einem Gehalt an mindestens einem stabilen
Derivat eines ACE-Hemmers gelöst. Die Klebkraft des Pflasters und dessen Trageei-
genschaften können gegebenenfalls durch das Aufbringen eines „Overtapes“ entschei-
dend verbessert werden.

10 Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann aus einer für den
Wirkstoff undurchlässigen Deckschicht (5), aus einer oder mehreren den Wirkstoff und/
oder fakultative Permeationsförderer enthaltenden, selbstklebenden Matrixschicht(en)
(6) oder einer oder mehreren Matrixschicht(en) (9), die mit einem Haftkleber (8) be-
schichtet sind und einer abziehbaren Schutzschicht (7) bestehen. Im Falle hygroskopi-
15 scher, stabilisierter ACE-Hemmer wird ein „Overtape“ (1), das aus einem Verbund aus
einer Deckschicht (3) und einer Haftklebeschicht (4) zusammengesetzt ist, verwendet.
Das „Overtape“ (1) kann das übrige System (2) an allen Seiten überragen.

In dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System kann mindestens ein
20 stabiles Salz der aktiven Metaboliten (= Dicarbonsäure) eines ACE-Hemmers, das auf
einer Reaktion einer sauer oder alkalisch reagierenden Verbindung mit der Dicarbon-
säure basiert, verwendet werden.

Als sauer reagierende Verbindungen kommen in Frage: anorganische Säuren, wie z. B.
Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure,
25 Phosphorsäure, organische Carbonsäuren, wie z. B. Salicylsäure, Maleinsäure, Adipin-
säure, Sorbinsäure, Malonsäure, 1,4-Butandisäure, Äpfelsäure, Pivalinsäure, Bernstein-
säure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Furan-2-carbonsäure, Dichloressigsäure, Benzoe-
säure, Fettsäuren, wie z. B. Laurinsäure, Myristylsäure, Ölsäure, aliphatische Sulfon-
säuren, wie z.B. Methan-, Ethan-, Propan-, Isopropan-, Butan-, Isobutan-, Pentan-,
30 Isopentan-, Hexan-, Heptan-, Octan-, Nonan-, Decan-, Undecan-, Dodecansulfonsäure
oder aromatische Sulfonsäuren, wie z.B. Toluol- oder Benzolsulfonsäure, insbesondere

Methan-, Toluol- oder Benzolsulfonsäure. Die bevorzugt verwendete Säure ist die Methansulfonsäure.

Als alkalisch reagierende Verbindungen kommen in Frage: Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Aluminiumhydroxid, alkalische Ammoniumsalze, organische Amine wie Ethylendiamin, Ethylamin, Diethylamin, Dipropylamin, Diisopropylamin, Tripropylamin, Trihexylamin, Tridodecylamin, Dicyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Triisopropanolamin, 1-Amino-2-propanol, 2-Amino-2-methyl-1-propanol, Oleylamin, heterocyclische Amine wie N-Methylpiperazin oder 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin. Die bevorzugt verwendete Base ist Natriumhydroxid.

10

Es können die stabilen Salze der aktiven Metabolite (= Dicarbonsäure) der ACE-Hemmer in der Matrix in-situ gebildet werden, indem die entsprechenden alkalisch bzw. sauer reagierenden Verbindungen und die Dicarbonsäuren zusammen in die Matrix eingearbeitet werden.

15 Die stabilen Salze der Metaboliten der ACE-Hemmer können aber auch direkt in die Matrix eingebracht werden.

In einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems kann mindestens ein stabiler zweifacher Ester eines ACE-Hemmer-Metaboliten verwendet werden. Für den Alkylrest des Esters kommen in Frage die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonan-, Decangruppe und ihre Isomeren. Bevorzugt wird der Ethylester.

Das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System kann als Wirkstoff die stabilisierten Formen solcher ACE-Hemmer enthalten, deren aktive Metaboliten eine Dicarbonsäure darstellen. Beispiele sind Imidapril, Fosinopril, Moexipril, Perindopril, Ramipril, Spirapril, Cilazapril, Benazepril und/ oder Trandolapril. Bevorzugt werden die Monosulfonsäuresalze, die Dinatriumsalze sowie die Diester von Trandolaprilat und/ oder Ramiprilat als Wirkstoffkomponenten verwendet.

30

Der Gehalt an ACE-Hemmern kann 2-25 Gew.%, insbesondere 10 –15 Gew.%, bezogen auf das Matrixgewicht, betragen.

Der Gehalt an Säure oder Base ist äquimolar zum Metaboliten (= Dicarbonsäure) des ACE-Hemmers, der an Base doppelt so groß ist, und hängt somit vom Molekulargewicht der Dicarbonsäure ab.

Als undurchlässige Deckschicht kommen Folien aus Acetal, Acrylat, Acrylonitril-Butadien-Styrol, Acrylonitril (Methyl Methacrylat) Copolymer, Acrylonitril Copolymer, Ethylen Ethyl Acrylat, Ethylen Methyl Acrylat, Ethylen Vinyl Acetat, Ethylen Vinyl Acetat Copolymer, Ethylen Vinylalkohol Polymer, Ionomere, Nylon (Polyamid), Nylon (Polyamid) Copolymer, Polybutylen, Polycarbonat, Polyester, Polyethylenterephthalat, thermoplastisches Polyester Copolymer, Polyethylen Copolymer (high density), Polyethylen (high-molecular-weight, high-density), Polyethylen (intermediate-molecular-weight, high-density), Polyethylen (linear low density), Polyethylen (low density), Polyethylen (medium density), Polyethylenoxid, Polyimid, Polypropylen, Polypropylen (coated), Polypropylen (oriented), Polystyrol, Polyurethan, Polyvinylacetat, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid und/ oder Styrol- Acrylonitril in Frage, die bei Bedarf metallisiert oder pigmentiert werden können. Als für den Wirkstoff undurchlässige Deckschicht wird Polyurethan bevorzugt.

Als Deckschicht für das Overtape kommen mikroperforierte Folien aus oben genannten Materialien und Membranen aus Polyurethan, Polyethylen, Polypropylen, Polyester, Coextrudate aus Ethylvinylalkohol/Polyethylen oder Polyethylen/Polypropylen in Frage. Als Deckschicht für das Overtape werden Polyurethan Ester und Polyurethan Ether bevorzugt.

Für die Haftklebeschicht insbesondere des Overtapes kann man ein druckempfindliches Klebemittel beispielsweise auf Polyurethanbasis, Polyisobutylenbasis, Polyvinyletherbasis, Polyacrylatbasis oder ein Gemisch aus diesen wählen. Bevorzugt werden Kleber auf Acrylat- und Polyisobutylenbasis verwendet.

Bei den Klebemitteln auf Polyacrylatbasis kann es sich um ein beliebiges Homopolymer, Copolymer oder Terpolymer, bestehend aus verschiedenen Acrylsäurederivaten handeln.

5

So können die Polyacrylate Polymere eines oder mehrerer Monomere von Acrylsäuren und anderen copolymerisierbaren Monomeren sein. Außerdem können die Polyacrylate Copolymere von Alkylacrylaten und/ oder -methacrylaten und/ oder copolymerisierbaren sekundären Monomeren oder Monomeren mit funktionellen Gruppen umfassen.

- 10 Verändert man den Betrag jeder Sorte, die als Monomer hinzugefügt ist, können die kohäsiven Eigenschaften der daraus resultierenden Acrylatpolymere verändert werden. Im allgemeinen besteht das Acrylatpolymer aus mindestens 50 Gew.-% eines Acrylat-, Methacrylat-, Alkylacrylat- oder Alkylmethacrylat-Monomers, 0 bis 20 % eines funktionellen Monomers, copolymerisierbar mit Acrylat, und 0 bis 50 % eines anderen Mo-
- 15 nomeren.

- Im folgenden sind verschiedene Acrylatmonomere, wie z.B. Acrylsäure, Methacrylsäure, Butylacrylat, Butylmethacrylat, Hexylacrylat, Hexylmethacrylat, Isooctylacrylat, Isooctylmethacrylat, Glycidylmethacrylat, 2-Hydroxyethylacrylat, Methylacrylat, Me-
- 20 thylmethacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Decylacrylat, Decylmethacrylat, Dodecylacrylat, Dodecylmethacrylat, Tridecylacrylat und Tridecylmethacrylat aufgeführt, die alleine oder in Mischungen polymerisiert sein können.

- Zusätzlich können funktionelle Monomere, die mit den oben genannten Acrylaten, co-
- 25 polymerisierbar sind, wie beispielsweise Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Maleinanhydrid, Hydroxyethylacrylat, Vinylacetat, Hydroxypropylacrylat, Acrylamid, Dimethylacrylamid, Acrylnitril, Dimethylaminoethylacrylat, Dimethylaminoethylmethacrylat, tert.-Butylaminoethylacrylat, tert.-Butylaminoethylmethacrylat, Methoxyethylacrylat und Methoxyethylmethacrylat, zur Copolymerisierung eingesetzt
- 30 werden.

Weitere Einzelheiten und Beispiele für druckempfindliche Acrylate, welche für die Erfindung geeignet sind, sind in Satas Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology „Acrylic Adhesives“, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989) beschrieben.

5

Der Gehalt an Klebemitteln der selbstklebenden Matrix kann 50 – 90 Gew.%, insbesondere 70 - 80 Gew. %, bezogen auf das Matrixgewicht, betragen.

Für die Matrix werden die medizinisch üblichen Matrixbildner wie Polyacrylat, Polyisobutylen, Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Styrol/ Butadien- Copolymerisat oder ein Gemisch aus diesen, wie sie im Stand der Technik vorgesehen werden, verwendet. Bevorzugt wird eine selbstklebende Matrix aus Polyacrylat und/ oder Polyisobutylen verwendet, wobei Matrixbildner und Klebemittel eins sind.

15

Für die abziehbare Schutzschicht kommen Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polysiloxan, Polyacrylat, Ethylenvinylacetat, Polyurethan, Polyisobuten oder Papier, meistens mit Silikon- und /oder Polyethylen beschichtet, oder ein Gemisch aus diesen in Betracht.

20

Als Permeationsförderer lassen sich gegebenenfalls gesättigte und/ oder ungesättigte Fettalkohole mit jeweils 8- 18 C- Atomen; Teebaumöl; gesättigte und/ oder ungesättigte cyclische Ketone; Alkyl- Methylsulfoxide; gesättigte und/ oder ungesättigte Fettsäuren mit jeweils 8- 18 C- Atomen; deren Ester und Salze; natürliches Vitamin E; synthetisches Vitamin E und/ oder Vitamin E- Derivate; Sorbitanfettsäureester und ethoxylierte Sorbitanfettsäureester; Azone (Laurocapram); 1-Alkylpyrrolidon; Blockcopolymere von Polyethylenglykol und Dimethylsiloxan mit kationischer Gruppe an einem Ende; Polyoxyethylen-10-stearylether; Gemisch aus Polyoxyethylen-10-stearylether und Glyceryldilaurat; Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propanoltetradecanoat und/ oder Dodecyl-2-(N,N-dimethylamino)-propianat; N-Acetylprolinat ester mit > 8 C-Atomen; nichtionische Tenside, z.B. Laurylether, Ester von Polyoxyethylen; Dime-

30

thyl(arylimino)sulfuran; Gemisch aus Ölsäureanaloga und Propylenglykol; Gemisch aus Padimat O, Oktylsalicylat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Oktylmethoxycinnimat, Laurocapram; hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil[®]); Polyoxyethylen-7-glycerol-monococoat (Cetiol[®] HE); 2-Octyldodecanol (Eutanol[®] G) oder ein Gemisch aus
5 verschiedenen Einzelkomponenten verwenden. Es werden in dem erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen System hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil[®]) und/oder Polyoxyethylen-7-glycerol-monococoat (Cetiol[®] HE) und/oder 2-Octyldodecanol (Eutanol[®] G) als fakultative(r) Permeationsförderer bevorzugt.

- 10 Figur 1 zeigt die Aufsicht von oben auf das transdermale therapeutische System wobei (1) das „Overtape“ und (2) das übrige System darstellt.

Figur 2 zeigt das erfindungsgemäße transdermale therapeutische System mit einer selbstklebenden Matrix im Querschnitt. Die oberste Schicht stellt die für den Wirkstoff
15 undurchlässige Deckschicht (3) dar. Darunter befindet sich eine Haftklebeschicht (4). Diese beiden Schichten bilden das „Overtape“ (1). Die nächste Schicht ist abermals eine für den Wirkstoff undurchlässige Deckschicht (5). Das Material dieser Deckschicht (5) kann gleich oder verschieden zu dem Material der ersten Deckschicht (3) sein. Dann folgt die selbstklebende Matrixschicht (6), die den Wirkstoff und fakultative Permea-
20 tionshemmer enthält. Das Matrixbildner ist in diesem Fall der Haftkleber. Den Abschluß bildet eine abziehbare Schutzschicht (7).

Figur 3 zeigt den Querschnitt des erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems mit einer nicht selbstklebenden Matrixschicht (9), die mit einer separaten Haft-
25 kleberschicht (8) versehen ist.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

| Inhaltsstoffe | Gehalt in Gew. % |
|---------------------|------------------|
| Trandolaprildisäure | 10 |
| Methansulfonsäure | 2,4 |
| Aerosil® 200 | 4 |
| Cetiol® HE | 10 |
| Durotak® 387-2353 | 73,6 |

Die Gewichtsprocente beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil®, Cetiol® HE, Kleber (Durotak®) und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen (Klebstofflösung). Parallel dazu werden in einem anderen geeigneten Rührgefäß Trandolaprildisäure und Ethylacetat eingewogen, homogenisiert, Methansulfonsäure zugegeben und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf eine Folie für die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Auf diese Matrix wird dann eine PU-Folie (z. B. Walotex 2204 ACK, 25 µm) für die wirkstoffundurchlässige Deckschicht aufgebracht. Anschließend werden die Pflaster gestanzt.

Beispiel 2:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

| Inhaltsstoffe | Gehalt in Gew. % |
|-------------------------------|------------------|
| Ramiprildisäure | 10 |
| Methansulfonsäure | 2,5 |
| Aerosil [®] 200 | 4,0 |
| Cetiol [®] HE | 10 |
| Durotak [®] 387-2510 | 73,5 |

Die Gewichtsprocente beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil[®], Cetiol[®] HE, Kleber (Durotak[®]) und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen (Klebstofflösung). Parallel dazu werden in einem anderen geeigneten Rührgefäß Ramiprildisäure und Ethylacetat eingewogen, homogenisiert, Methansulfonsäure zugegeben und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1.

Beispiel 3:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

| Inhaltsstoffe | Gehalt in Gew. % |
|------------------------------|------------------|
| Trandolapril-disäure | 10 |
| Natriumhydroxid | 1 |
| Aerosil [®] 200 | 4 |
| Cetiol [®] HE | 10 |
| Durotak [®] 87-4098 | 75 |

Die Gewichtsprocente beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil[®], Cetiol[®] HE und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen und so lange gerührt, bis sich eine homogene Suspension ergeben hat. Der Kleber Durotak[®] wird hinzugewogen (=Klebstofflösung) und diese mittels geeignetem Dispergiergerät homogenisiert und über Nacht auf einem Taumelroller gemischt. Parallel dazu werden in einem anderen geeigneten Rührgefäß Trandolapril-disäure, Natriumhydroxid und Ethylacetat eingewogen und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf eine Folie für die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1.

Beispiel 4:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

| Inhaltsstoffe | Gehalt in Gew. % |
|------------------|------------------|
| Ramiprildisäure | 10 |
| Natriumhydroxid | 1 |
| Aerosil® 200 | 4 |
| Cetiol® HE | 10 |
| Durotak® 87-4098 | 75 |

Die Gewichtsprozentage beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil®, Cetiol® HE und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen und so lange gerührt, bis sich eine homogene Suspension ergeben hat. Der Kleber Durotak® wird hinzugewogen (=Klebstofflösung) und diese mittels geeignetem Dispergiergerät homogenisiert und über Nacht auf einem Taumelroller gemischt. Parallel dazu werden in einem anderen geeigneten Rührgefäß Ramiprildisäure, Natriumhydroxid und Ethylacetat eingewogen und so lange gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf eine Folie für die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1.

Beispiel 5:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

| Inhaltsstoffe | Gehalt in Gew. % |
|--------------------|------------------|
| Trandolapriylester | 10 |
| Aerosil® 200 | 4 |
| Cetiol® HE | 10 |
| Durotak® 387-2510 | 76 |

Die Gewichtsprocente beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil®, Cetiol® HE, Trandolapriylester und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung (Durotak®) überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1.

Beispiel 6:

Zusammensetzung einer erfindungsgemäßen selbstklebenden Matrix für ein TTS

| Inhaltsstoffe | Gehalt in Gew. % |
|-------------------|------------------|
| Ramipriylester | 10 |
| Aerosil® 200 | 4 |
| Cetiol® HE | 10 |
| Durotak® 387-2510 | 76 |

Die Gewichtsprocente beziehen sich auf das Matrixgewicht.

Herstellungsprozeß:

Aerosil[®], Cetiol[®] HE, Ramiprilethylester und Ethylacetat werden in ein geeignetes Rührgefäß eingewogen (Wirkstofflösung). Dann wird die Wirkstofflösung in die Klebstofflösung (Durotak[®]) überführt und homogenisiert. Diese Mischung wird auf die abziehbare Schutzschicht aufgetragen und im Trockenkanal getrocknet. Die weitere Verarbeitung erfolgt wie in Beispiel 1.

Patentansprüche

1. Matrixkontrolliertes transdermales therapeutisches System, umfassend (i) eine wirkstoffundurchlässige Deckschicht, (ii) eine selbstklebende Matrixschicht oder mehrere Matrixschichten, von denen mindestens die bei Applikation des Systems freiliegende Matrixschicht selbstklebend ist, oder eine oder mehrere Matrixschichten, deren von der Deckschicht abgewandte und zur Haftung am Applikationsort vorgesehene Fläche mit einem Haftkleber beschichtet ist, wobei die Matrixschichten mindestens einen ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer) in Form einer Dicarbonsäure enthält, die zu einem Derivat, ausgewählt aus der folgenden Gruppe, derivatisiert ist:

Diester,

mit Base(n) erhältliches Di-salz und

mit Säure(n) erhältliches Mono-salz,

und (iii) eine abziehbare Schutzschicht.

2. System nach Anspruch 1, **gekennzeichnet** durch mindestens einen ACE-Hemmer aus der Gruppe Imidapril, Fosinopril, Moexipril, Perindopril, Ramipril, Spirapril, Cilazapril, Benazepril und/oder Trandolapril in Form einer Dicarbonsäure, die zu einem Diester, einem mit Base(n) gebildeten Di-salz und/oder einem mit Säure(n) gebildeten Mono-salz derivatisiert ist.

3. System nach Anspruch 1, **gekennzeichnet** durch mindestens einen ACE-Hemmer aus der Gruppe Imidapril, Fosinopril, Moexipril, Perindopril, Ramipril, Spirapril, Cilazapril und/oder Trandolapril in Form einer Dicarbonsäure, die zu einem Diester, einem mit Base(n) gebildeten Di-salz und/oder einem mit Säure(n) gebildeten Mono-salz derivatisiert ist.

4. System nach Anspruch 2 und/oder 3, **gekennzeichnet** durch Ramipril und/oder Trandolapril, insbesondere Mono-sulfonsäuresalz oder Dinatriumsalz von Trandolaprilat und/oder Ramiprilat.

5. System nach Anspruch 2 und/oder 3, **gekennzeichnet** durch einen Ethylester des Trandolaprils und/oder Ramiprils.

6. System nach Anspruch 1, 2 und/oder 3, dadurch **gekennzeichnet**, daß der ACE-Hemmer zusätzlich zu einer ersten Estergruppe eine weitere Estergruppe aus der folgenden Gruppe trägt: Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Nonan-, Decangruppe und ihre Isomeren; wobei die erste Estergruppe frei gewählt ist, wobei die erste Estergruppe frei gewählt ist, wobei der ACE-Hemmer eine pharmazeutisch verträgliche Verbindung ist, oder wobei die erste und die zweite Estergruppe identisch sind.

7. System nach Anspruch 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß die weitere Estergruppe eine Ethylgruppe ist.

8. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch ein Di-salz gemäß Anspruch 1, das mit einer Base aus der folgenden Gruppe erhältlich ist: Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium-, Aluminiumhydroxid, alkalisches Ammonium-

salz, organisches Amin, insbesondere Ethylendiamin, Ethylamin, Diethylamin, Dipropylamin, Diisopropylamin, Tripropylamin, Trihexylamin, Tridodecylamin, Dicyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Triisopropanolamin, 1-Amino-2-propanol, 2-Amino-2-methyl-1-propanol und Oleylamin und heterocyclische Amine, insbesondere N-Methylpiperazin und 1-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin.

9. System nach Anspruch 8, **gekennzeichnet** durch Natriumhydroxid als Base.

10. System nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, **gekennzeichnet** durch ein Monosalz gemäß Anspruch 1, das mit einer Säure aus der folgenden Gruppe erhältlich ist: anorganische Säure, insbesondere Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, organische Carbonsäure, insbesondere Salicylsäure, Maleinsäure, Adipinsäure, Sorbinsäure, Malonsäure, 1,4-Butandisäure, Äpfelsäure, Pivalinsäure, Bernsteinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Furan-2-carbonsäure, Dichloressigsäure und Benzoessäure, Fettsäuren, insbesondere Laurinsäure, Myristylsäure und Ölsäure, aliphatische Sulfonsäure, insbesondere Methan-, Ethan-, Propan-, Isopropan-, Butan-, Isobutan-, Pentan-, Isopentan-, Hexan-, Heptan-, Octan-, Nonan-, Decan-, Undecan- und Dodecansulfonsäure und aromatische Sulfonsäure, insbesondere Toluol- und Benzölsulfonsäure.

11. System nach Anspruch 10, **gekennzeichnet** durch Methansulfonsäure als Säure.

12. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß ACE-Hemmer

- (i) vor Bildung seines Di-salzes gemäß Anspruch 1 zur Salzbildung mit Base(n) in einem molaren Verhältnis getrennt voneinander oder
- (ii) vor Bildung eines Mono-salzes gemäß Anspruch 1 zur Salzbildung mit Säure(n) in equimolarem Verhältnis getrennt voneinander oder
- (iii) das Di-salz gemäß Anspruch 1 oder das Mono-salz gemäß Anspruch 1

in das System eingearbeitet worden sind.

13. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an ACE-Hemmern(n) von 2 bis 25 Gew.-% und insbesondere 10 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Matrixgewicht.

14. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß das System auf der Seite der Deckschicht, die der (den) Matrixschicht(en) abgewandt ist, (iv) eine Abdeckung (Overtape) aufweist,

- (i) die die Deckschicht allseitig überragt und flächendeckend oder zumindest auf der die Deckschicht überragenden und in sich geschlossenen Zone mit einem Haftklebemittel versehen ist, oder

- (ii) die die Deckschicht flächendeckend abdeckt, jedoch nicht überragt, und flächendeckend mit einem Haftklebemittel versehen ist.

15. System nach Anspruch 14, dadurch **gekennzeichnet**, daß die mit einem Haftklebemittel versehene Abdeckung (Overtape) die wirkstoffundurchlässige Deckschicht vollständig abdeckt oder über der Deckschicht mit einer oder mehreren Perforationen versehen ist oder ringförmig ausgebildet ist.

16. System nach mindestens einem der Ansprüche 14 oder 15, dadurch **gekennzeichnet**, daß die wirkstoffundurchlässige Deckschicht und die mit einem Haftklebemittel versehene Abdeckung wasserdampfdurchlässig sind.

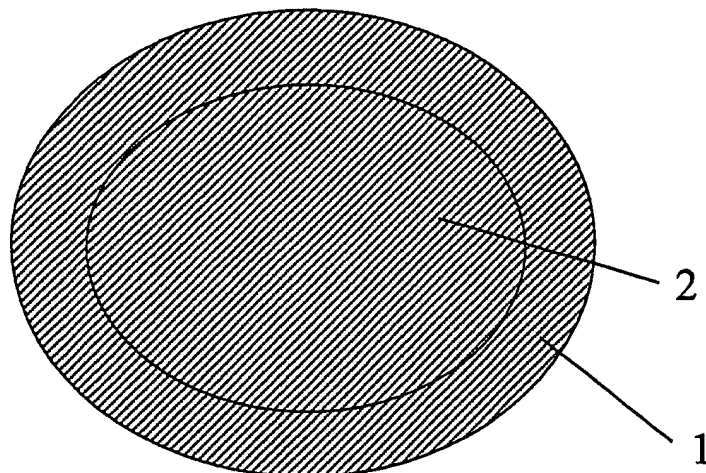
17. System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die wirkstoffundurchlässige Deckschicht und die mit einem Haftklebemittel versehene Abdeckung (Overtape) aus demselben Material bestehen.

18. System nach mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Matrixschicht(en) ein oder mehrere Permeationsförderer enthalten.

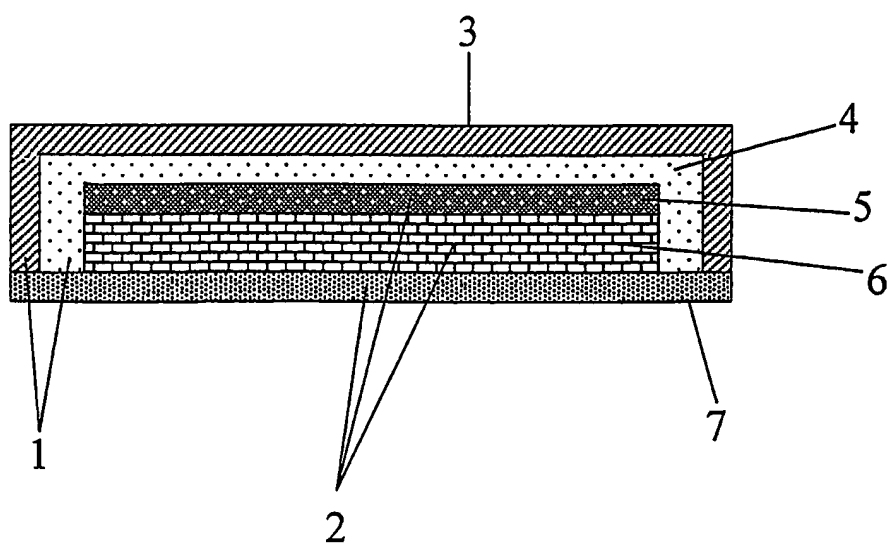
19. System nach Anspruch 18, **gekennzeichnet** durch hochdisperses Siliziumdioxid, Polyoxyethylen-7-glycerol-monococoat und/oder 2-Octyldodecanol (Eutanol G) als Permeationsförderer.

1/2

Figur 1:



Figur 2:



2/2

Figur 3:

